

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 62-207282

(43)Date of publication of application : 11.09.1987

(51)Int.Cl.

C07F 13/00

A61K 49/02

(21)Application number : 61-051099

(71)Applicant : NIPPON MEJIFUJITSUKUSU KK

(22)Date of filing : 07.03.1986

(72)Inventor : KARUBE YOSHIHARU

FUJII JUNKO

IWAMOTO KOJI

(54) RENAL FUNCTION DIAGNOSTIC LABELED WITH TECHNETIUM-99M

(57)Abstract:

PURPOSE: To provide a renal function diagnostic containing complex of N-(2-pyridylmethyl)iminodiacetic acid labeled with technetium-99m and exhibiting excellent intake into and excretion from nephroureteral system.

CONSTITUTION: N-(2-pyridylmethyl)iminodiacetic acid or its salt is mixed with a pertechnetic acid-reducing agent (preferably water-soluble stannous salt) in a proper solvent and the obtained composition is made to contact with an aqueous solution containing technetium-99m in the form of a pertechnetic acid salt to obtain the objective complex labeled with technetium-99m. The labeled complex is administered usually by intravenous injection and a part containing nephroureteral system is continuously or intermittently examined by picking up the image of the system or determining the radioactivity with a scintillation scanner or scintillation camera or the radioactivity of the kidney is determined with time using an examination apparatus for renogram. The nucleomedical diagnosis of renal function can be carried out by this process.

⑫ 公開特許公報 (A)

昭62-207282

⑤ Int. Cl. ⁴

識別記号

庁内整理番号

④ 公開 昭和62年(1987)9月11日

C 07 F 13/00
A 61 K 49/02Z-6917-4H
6742-4C

審査請求 未請求 発明の数 4 (全5頁)

⑥ 発明の名称 テクネチウム-99m標識つき腎機能診断剤

⑦ 特 願 昭61-51099

⑧ 出 願 昭61(1986)3月7日

⑨ 発 明 者 加 留 部 善 晴 福岡市城南区松山1丁目15番18号 光コーポ大原101号
⑩ 発 明 者 藤 井 純 子 福岡市南区西長住2丁目26番12号 西長住コーポ203号
⑪ 発 明 者 岩 本 浩 司 福岡市城南区松山1丁目17番7号 第1キドビル401号
⑫ 出 願 人 日本メジフイジックス 宝塚市高司4丁目2番1号
株式会社

明 細 書

1. 発明の名称

テクネチウム-99m 標識つき腎機能診断剤

2. 特許請求の範囲

- (1) N-(2-ビリジルメチル)イミノジ酢酸のテクネチウム-99m 標識錯体。
- (2) N-(2-ビリジルメチル)イミノジ酢酸またはその塩と過テクネチウム酸還元剤を含むことを特徴とする放射性診断剤の調製に有用な組成物。
- (3) N-(2-ビリジルメチル)イミノジ酢酸のテクネチウム-99m 標識錯体を含有することを特徴とする放射性診断剤。
- (4) 特許請求の範囲第(2)項記載の組成物をテクネチウム-99m を含む過テクネチウム酸塩と接触させることによってなる特許請求の範囲第(3)項記載の放射性診断剤。
- (5) N-(2-ビリジルメチル)イミノジ酢酸

のテクネチウム-99m 標識錯体を含有することを特徴とする放射性診断剤を用いて腎機能を核医学的手法により診断する方法。

3. 発明の詳細な説明

本発明は、腎機能の診断を目的とした、N-(2-ビリジルメチル)イミノジ酢酸のテクネチウム-99m 錯体に関するものであり、この錯体を有効成分とする放射性診断剤、更には該錯体を有効成分とする放射性診断剤の調製に有用な組成物に関するものである。

従来、腎機能の非侵襲的核医学検査を目的として、オルトヨード馬尿酸 (¹³¹I) (以下、¹³¹I-OIH と略記する) が用いられてきた。しかし、¹³¹I-OIH は静脈内に投与された後、すみやかに腎尿路系へ摂取、排泄されるという腎機能診断剤としての性質を有するものの、以下に例記するような欠点を有している。すなわち、

- (1) ¹³¹Iの物理的性質 (崩壊モード、放出ガンマ線エネルギー) は、現在一般に広く普及して

いるガンマカメラの特性に合致しないため、腎機能を映像化して把握する際に分解能が低く満足すべき映像が得られない。

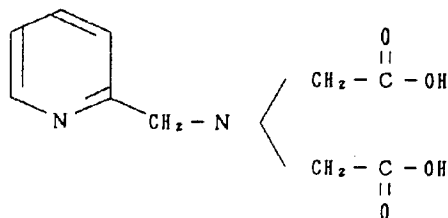
- (2) ^{131}I はベータ線も放出する核種であるため単位放射能あたり、被験者に与える内部被曝線量が大きい。
- (3) ^{131}I は比較的長半減期核種（半減期8.04日）であるため、この面からも被験者への被曝線量が無視し得ないだけでなく、被験者の尿や使用器具の廃棄においても問題が多い。

一方、 ^{123}I は半減期が13.0時間と短かく、またベータ線を放出せず、さらに放出ガンマ線エネルギー（159KeV）もシンチグラム撮像に適しているため、 ^{131}I -OIHにかえて ^{123}I -OIHを腎機能診断に利用することが試みられてきた。しかし、 ^{123}I の製造にはサイクロトロンを必要とし、また高度な分離精製技術を要するため、供給量に制限があると共に ^{131}I や $^{99\text{m}}\text{Tc}$ に比べて高価である。このため、 ^{123}I -OIHによる腎機能診断は広く普及するには至っていない。

腎機能診断剤として $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPAと同等もしくはそれ以上の優れた腎尿路系への摂取と排泄を示す、新しい $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 標識腎機能診断剤を得べく、研究を開始した。

この本発明者らの研究の過程において、本明細書で開示するN-(2-ピリジルメチル)イミノジ酢酸のテクネチウム-99m標識錯体が、極めてすみやかな腎臓による摂取と、それに続く、すみやかな尿路系への排泄を示すことを見出した。

N-(2-ピリジルメチル)イミノジ酢酸（以下、PyMIDAと略記する）は次の構造式で表される化合物である。



この化合物はIrvingらによってその合成方法と物性が報告されており(H. Irving, J. J. R. F. da Silva;

他方、テクネチウム-99mは、半減期が6時間と適当であり、放出するガンマ線のエネルギー（140KeV）もシンチグラム撮像に適しているばかりでなく、テクネチウム-99mジェネレータの普及により、随時に、かつ安価に使用できる利点を有しているため、テクネチウム-99mを標識核種とした腎機能診断剤の開発研究が近年、広く行われてきた。これらの研究の結果として、多くのテクネチウム-99m標識錯体の腎機能診断への応用の可能性が示唆されたが、それらの中で、現在、実際に臨床的に広く使用されているものとしてジェチレントリアミン五酢酸のテクネチウム錯体（以下、これを $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPAと略記する）があげられる。先に述べたように、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPAは ^{131}I -OIHに比較して、シンチグラム分解能や被験者への被曝線量の点で優れているが、その腎尿路系への摂取、排泄の動態は ^{131}I -OIHほどすみやかではないため、さらに優れた $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 標識腎機能診断剤の開発が強く望まれている。

本発明者らは、この要望に応えるべく、まず、

Journal of Chemical Society, 945~952 ページ, 1963年), 本発明者らもこの報告に従って合成、精製した。

水を含むエタノールから再結晶したこの化合物の融点は227~230℃であり、その元素分析の結果は理論値 C:53.57%, H:5.39%, N:12.49% に対して、実測値 C:53.31%, H:5.36%, N:12.32% であった。Irvingらは、この化合物の融点を174~175℃であると報告しているが、本発明者らは、ごくわずかの不純物の混在でこの化合物の融点が大きく低下することを認めており、この意味において本発明者らはIrvingらよりも純度の高いものを得ていることになる。本化合物の構造は、赤外吸収スペクトル、プロトン核磁気共鳴スペクトル、 ^{13}C -核磁気共鳴スペクトル、フィールドディソープション質量分析スペクトルなどにより確認、同定した。

本発明の実施について具体的に説明すると以下のようなになる。

まず、該テクネチウム-99m標識錯体を有効成

分とする放射性診断剤の調製に有用な組成物についてであるが、PyMIDAを過テクネチウム酸還元剤と供に、適当な溶媒と混合することにより核医学診断に適した放射性診断剤の調製に有用な組成物を製造し得る。ここで言う過テクネチウム酸還元剤とは、過テクネチウム酸塩を強固なキレート化合物の形成に有利な低原子価状態に還元するためのものであり、一般に第一スズ塩や亜ニチオン酸塩のごとき水溶性還元剤が用いられる。本組成物の調製に供されるPyMIDAの化学形は、その構成基である2つのカルボキシル基に関して遊離酸形でも、アルカリ金属塩、アンモニウム塩等の塩の形で良く、また、ビリジン環上の窒素およびイミノジ酢酸基の窒素原子に関しても、遊離の形で、塩酸塩、硫酸塩等の塩を形成していてもなら差支えない。

本組成物の調製にあたっては溶液または凍結乾燥品あるいは粉末混合物のいずれの形態でもよい。

また、調製にあたって、例えばアスコルビン酸またはエリトルビン酸のごとき酸化防止作用を持

つ化合物を安定化剤として添加することは本発明の実施を何ら妨げないばかりか、むしろ好ましいことである。さらに塩化ナトリウムのごとき等張化剤、ベンジルアルコールのごとき保存剤、pH調整のための酸および塩基を添加することは本組成物の目的とする用途を何ら妨げるものではない。

該組成物中への水溶性還元剤の添加の形態は、還元能を持つ水溶性化合物をそのまま該組成物に加える通常の方法に加えて、還元能を有する金属イオンをイオン交換樹脂に吸着させた形で該組成物に加える方法も採り得る。ここで言う水溶性還元剤としては薬剤学上容認されるものが使用されるが、好ましくは第一スズ塩が挙げられる。

本発明の実施において有用な第一スズ塩は二価のスズが形成する塩であって、具体的には例えば、塩素イオン、フッ素イオンなどのハロゲン陰イオン、硫酸イオン、硝酸イオンなどの複素有機酸残基イオン、酢酸、シュウ酸、コハク酸、クエン酸などの有機酸残基イオンと形成する塩を言う。

次に該テクネチウム-99m 標識錯体を有効成分

とする放射性診断剤は、前述の組成物を過テクネチウム酸塩の形でテクネチウム-99m を含有する水溶液と接触させるという極めて簡便な方法により製造し得る。

また、該放射性診断剤の製造にあたって、該組成物と接触させる過テクネチウム酸塩の形でテクネチウム-99m を含む水溶液へのpHを調整するための酸、塩基または適当な緩衝液の添加、および安定化剤、等張化剤、保存剤の添加は本発明の放射性診断剤の目的とする用途を何ら妨げるものではない。

接触させるテクネチウム-99m の放射エネルギーは任意であるが、目的とする核医学診断を実施するに際して、充分な情報が得られるような放射エネルギーであり、かつ被験者の放射線被曝を可能な限り低くする様な放射エネルギーの範囲であることが望ましいことは言うまでもなく、0.1mCi~50mCi が一般的である。

また、投与方法については、一般に静脈内投与が行われるが、本発明の放射性診断剤の投与後、

その目的とする診断が実施され得る投与方法であればよく、他の方法も実施し得る。投与後、腎尿路系を含む部位を継続的に、またはスポット的にシンチレーションスキャナまたはシンチレーションカメラで撮像もしくは放射能測定するか、レノグラム用検査装置を用いて腎臓部の放射能を経時的に測定することによって、腎機能の核医学的診断に有効に利用することができる。

以下に実施例をあげて、本発明の内容を詳しく説明する。

実施例1 PyMIDAを用いた放射性診断剤に有用な組成物の製造

窒素ガスを吹き込むことによって溶存酸素を除去した注射用蒸留水100mlにPyMIDA 448mgを加え溶解した（これをA液とする）。別に、窒素ガスを吹き込むことによって溶存酸素を除去した注射用蒸留水を用いて濃塩酸を希釈して0.1N塩酸を調製し、この0.1N塩酸100mlに無水塩化第一スズ（ SnCl_2 ）200mgを加え溶解した（これをB液とする）。

A液にB液10mlを加え、次いで1N水酸化ナトリウム溶液および必要ならば1N塩酸を用いてpHを約7.0付近に調整した。次いで、0.22 μ mのメンブレンフィルタを通して、この液を内部を窒素ガスで置換したバイアルに1mlずつ分注し、目的とする組成物を得た。このようにして得た組成物は無色澄明の液であり、pHは7.0であった。

実施例2 PyMIDAのテクネチウム-99m錯体を有効成分とする放射性診断剤の製造

実施例1で得た組成物1.0mlに過テクネチウム酸塩(^{99m}Tc)の生理食塩液溶液2.0ml(10mCi)を加え、目的とするテクネチウム-99m標識PyMIDA錯体を有効成分とする放射性診断剤(以下、これを ^{99m}Tc -PyMIDAと略記する)を得た。

実施例3 ^{99m}Tc -PyMIDAの性質

実施例2で得られた ^{99m}Tc -PyMIDA中の ^{99m}Tc 標識PyMIDA錯体の標識率を調べるため、アセトニトリル-水混合溶媒(アセトニトリル:水=7:3、

容量比)を展開溶媒とし、ろ紙クロマトグラフィを行い(展開距離10cm)、ラジオクロマトグラムスキャナで走査した。その結果、 $R_f=0.40$ 付近に単一の放射能ピークを認め、他に放射能ピークを認めなかった。このクロマトグラフィ系における過テクネチウム酸イオンおよび加水分解された不溶性酸化テクネチウム化学種の R_f はそれぞれ0.95~1.00および0.00であるので、上述の ^{99m}Tc -PyMIDA中の ^{99m}Tc 標識PyMIDA錯体の標識率が100%であることを示している。

実施例4 ^{99m}Tc -PyMIDAのラットにおける体内分布

実施例2で得た ^{99m}Tc -PyMIDAをラット(7週齢、体重約175g)に0.2ml(0.67mCi)を尾静脈内投与し、一定時間経過後に解剖して血液を採取するとともに臓器を摘出して放射能を測定し、各臓器中および血液1ml中に投与総放射能の何%が存在するかを求めた。なお、投与から解剖までの間、動物の尿道口を結紮しているので、尿を含む膀胱中

の放射エネルギーが尿中へ排泄された放射エネルギーとなる。
結果を表1に示す。

表1 ^{99m}Tc -PyMIDAのラットにおける体内分布

(%投与量/臓器)

| 臓 器 | 経 過 時 間 | | | |
|---------------|---------|-------|-------|-------|
| | 15 分 | 30 分 | 1 時間 | 2 時間 |
| 腎 臓 | 3.14 | 2.11 | 1.18 | 0.91 |
| 血 液 (1 ml) | 0.76 | 0.46 | 0.14 | 0.02 |
| 肝 臓 | 1.46 | 0.96 | 0.61 | 0.38 |
| 小 腸 | 1.69 | 1.30 | 1.18 | 1.00 |
| 胃 | 0.49 | 0.30 | 0.17 | 0.09 |
| 膀 胱 | 53.77 | 71.33 | 86.20 | 93.20 |

以上のごとく ^{99m}Tc -PyMIDAは極めてすみやかな腎臓による摂取と、それに引き続く尿中への排泄を

示し、腎機能の核医学診断目的に極めて有用であることが確かめられた。

実施例5 PyMIDAを用いた放射性診断剤に有用な組成物の安定性

実施例1で製造した組成物を冷蔵庫(2~8℃)で2ヶ月間保存した後、実施例2の方法で ^{99m}Tc -PyMIDAを製造し、実施例3のろ紙クロマトグラフィ系で展開して分解物の有無を検索したところ、製造直後の組成物で得られた結果と同様の結果が得られ、製造直後および2ヶ月間保存後の組成物間には何ら差異を認めず、安定であることが確認された。

実施例6 ^{99m}Tc -PyMIDAの安定性

実施例2で製造した ^{99m}Tc -PyMIDAを常温(22~26℃)で24時間保存した後、実施例3に示すろ紙クロマトグラフィ系で展開し、分解物の有無を検索したところ、製造直後の製剤について得られた結果と同様の結果が得られ、製造直後および24時

間保存後の製剤の間には、放射能の減衰以外には何ら差異を認めず、安定であることが確認された。

実施例7 ^{99m}Tc -PyMIDAの毒性

^{99m}Tc -PyMIDAの毒性については、実施例4で行った動物実験において、けいれん、出血増加、各臓器の変色およびショック症状等の副作用発現は全く見られなかった。また、テクネチウム-99mの放射能を適当に減衰させた後、実施例4の20倍量を体重約170gのラット20匹に静脈内投与した場合でも、少なくとも投与後1ヶ月間は全く異常は認められず、 ^{99m}Tc -PyMIDAの毒性は極めて低いものであることが確認された。

以上、実施例を通して本発明を説明してきたが当業者は、これらの実施例が本発明を例示するために意図されたものであり、その範囲を何ら制限するものでないことを理解すべきである。

特許出願人 日本メジフィジックス株式会社